

Geschmacksneutrale Mikroapseln, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Verwendung

Publication number: DE19644343

Publication date: 1998-04-30

Inventor: HEINRICH HANS-WERNER PROF (DE); KUKLINSKI BODO DR (DE); MEYER UDO DR (DE); WESTPHAL FRITZ (DE); TELLER JOACHIM DR (DE)

Applicant: PRIVATES INST BIOSERV GMBH (DE)

Classification:

- international: **A23C9/13; A23K1/00; A23L1/00; A23L1/22; A23L1/30; A23L1/314; A23L1/317; A23P1/04; A61K9/50; B01J13/00; A23C9/13; A23K1/00; A23L1/00; A23L1/22; A23L1/30; A23L1/314; A23L1/317; A23P1/04; A61K9/50; B01J13/00; (IPC1-7): B01J13/02; A23C9/13; A23K1/16; A23L1/29; A23L1/317; A23L2/52; A23P1/04; A61J3/00; A61K9/50; B01J13/00**

- european: **A23C9/13E; A23K1/00B3; A23L1/00P4; A23L1/22B2; A23L1/30; A23L1/314B; A23L1/317B; A23P1/04; A61K9/50H6F; B01J13/00**

Application number: DE19961044343 19961025

Priority number(s): DE19961044343 19961025

Also published as:



WO981834

WO981834

Report a data error

Abstract of **DE19644343**

The invention relates to neutral tasting microcapsules, the method for their manufacturing and their use as human or animal food additives and as carrier systems for medicaments. In accordance with the invention, said capsules consist of oligo and/or polysaccharides, for instance, alginates, which are normally indigestible in the digestive tract combined with digestible components. Preferred are substances which have an unpleasant taste on their own, for example, cod liver oil and/or linseed oil including also their combination with other substances, e. g. mineral substances, trace elements or substances having an immunological or pharmacological effect. Said microcapsules can be used as valuable human or animal food additives and as vaccines or medicaments since the components are released in the digestive tract.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 44 343 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 196 44 343.1
㉔ Anmeldetag: 25. 10. 96
㉕ Offenlegungstag: 30. 4. 98

㉙ Int. Cl.⁶:
B 01 J 13/02
B 01 J 13/00
A 61 J 3/00
A 61 K 9/50
A 23 L 1/29
A 23 P 1/04
A 23 L 2/52
A 23 C 9/13
A 23 L 1/317
A 23 K 1/16

DE 196 44 343 A 1

㉙ Anmelder:
Privates Institut Bioserv GmbH, 18059 Rostock, DE

㉙ Erfinder:
Heinrich, Hans-Werner, Prof., 17498 Riemserort,
DE; Kuklinski, Bodo, Dr., 18059 Rostock, DE; Meyer,
Udo, Dr.sc., 18239 Hastorf, DE; Westphal, Fritz,
18057 Rostock, DE; Teller, Joachim, Dr.habil., 18273
Güstrow, DE

㉙ Entgegenhaltungen:

DE	30 12 233 A1
US	54 27 935
US	53 56 625
US	50 68 104
US	48 22 534
US	43 89 419
EP	2 73 823 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉙ Geschmacksneutrale Mikrokapseln, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

㉙ Die Erfindung betrifft geschmacksneutrale Mikrokapseln, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Lebens- oder Futtermittelzusätze sowie als Transportsystem für Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Mikrokapseln bestehen aus im Verdauungstrakt an sich unverdaulichen Oligo- und/oder Polysacchariden, wie z. B. Alginat in Kombination mit verdaulichen Bestandteilen. Bevorzugt werden Substanzen, die einen unangenehmen Eigengeschmack aufweisen, wie z. B. Lebertran und/oder Leinöl, eingeschlossen auch in Kombination mit anderen Substanzen, wie z. B. Mineralstoffen, Spurenelementen oder Substanzen mit immunologischer oder pharmakologischer Wirkung.

Diese Mikrokapseln können als wertvolle Lebens- oder Futtermittelzusätze sowie als Impfstoffe oder Arzneimittel eingesetzt werden, indem die Bestandteile im Verdauungstrakt freigesetzt werden können.

DE 196 44 343 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft geschmacksneutrale Mikrokapseln, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Lebens- oder Futtermittelzusätze sowie als Arzneimittel.

- 5 Im Organismus laufen Reduktion und Oxidation gleichermaßen ab. Die patho-physiologische Bedeutung chronischer Redox-Dysbalancen wird zunehmend in der Medizin erkannt, da sich hieraus neue differentialdiagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben. Im Stoffwechsel und in der Zellatmung entstehen hochreaktive, kurzlebige Sauerstoffradikale. Treffen diese auf neutrale Moleküle, z. B. polyungesättigte Fettsäuren, werden in einer Kettenreaktion neue Fettsäureradikale gebildet. Je höher der Anteil in der Nahrung ist, desto anfälliger werden sie gegen Peroxidationsprozesse, falls nicht ausreichend Antioxidationssysteme diese Fettsäuren schützen. So sind z. B. pro Gramm Linolensäure in der Nahrung als Schutz 0,6 mg Vitamin E erforderlich.

- 10 Freie Radikale sind lebensnotwendig. Sie wirken immunregulierend. Sie werden u. a. von Makrophagen und bestimmten Lymphozytenpopulationen synthetisiert, um Krankheitserreger und/oder kranke Zellen zu beseitigen. Zu geringe Radikalbildung bedeutet folglich verminderte Abwehrleistung in deren Folge häufig chronische Entzündungen und Autoimmunkrankheiten entstehen können.

Zu starke Radikalbildung bzw. zu geringe Radikalinaktivierung über längere Zeiträume wirkt ebenso destruktiv wie zu geringe Radikalbildung. Schwachstellen für oxidative Angriffe sind mehrfach ungesättigte Membran-Phospholipidfettsäuren, Kohlenhydrate und DNA.

- 20 Spurenelemente wie Zink, Mangan, Selen und Kupfer sind beispielsweise für die Funktion des Radikalfängersystems Superoxiddismutase essentiell, während die Vitamine E, C und β -Karotin selbst als Radikalfänger fungieren.

- Falsche Ernährung, wie z. B. der Verzehr einer zu phytinreichen Nahrung, führt über Metallbindung zu reduzierter Spurenelementaufnahme und Schädigung des Immunsystems. Die veränderten Ernährungsgewohnheiten während der letzten Jahrzehnte führten dazu, daß eine Vielzahl antioxidativ wirkender Pflanzeninhaltsstoffe nicht mehr aufgenommen werden. Falsch verstandenes Gesundheitsbewußtsein, die biologische Aktivität der Nahrung wird häufig auf den rein kalorischen Wert reduziert, führt in unseren Tagen zu extremen Ernährungsweisen, die Defizite an Antioxidantien erzeugen. Fehlernährung ist also die Hauptursache für oxidativen Streß. Darüber hinaus führt das Leben in der industrialisierten Gesellschaft zu einer ansteigenden Belastung mit Xenobiotika, die inhalativ, perkutan oder intestinal aufgenommen werden (Haushaltschemikalien, Kosmetika, Dämmstoffe, Konservierungschemikalien, Autoabgase, Industriebelastung u. a.). Mehrheitlich wirken sie prooxidativ, damit immunsuppressiv und begünstigen vor allem chronische Erkrankungen.

- 30 Auf Grund des steigenden Gesundheitsbewußtseins hat die Anreicherung von Getränken mit Calcium eine größere Akzeptanz gefunden. Eine Calciumunterversorgung bzw. mangelnde Bioverfügbarkeit unterstützten Knochenwachstumsstörungen bei Jugendlichen bzw. die Ausbildung von Osteoporose. Es gibt eine direkte Korrelation in bestimmten Altersgruppen zwischen Calciumaufnahme und Knochenmasse. Milch ist physiologischerweise die entscheidende Calciumquelle für Heranwachsende. Mit fortschreitendem Alter wird der Milchkonsum reduziert, so daß eine Unterversorgung mit Calcium häufig zu einem frühen Zeitpunkt auftritt.

- Beim Erwachsenen führt das zur fortschreitenden Demineralisierung der Knochen. Neben dem Angebot an Calcium ist für Resorption und Bioverfügbarkeit die ausreichende Versorgung mit Vitamin D von entscheidender Bedeutung. Nicht zuletzt wird die Calciumresorption auch hormonell reguliert. Mangelndes Calciumangebot, eine Unterversorgung von Vitamin D und die normale hormonale Regulation föhrendazu, daß insbesondere Frauen über dem 40. Lebensjahr Osteoporose-gefährdet sind.

Des weiteren ist Calcium ein essentieller Blutgerinnungsfaktor und unentbehrlich für die Erregungsleitung in Nerven und Muskeln. Der Calciumbedarf ist abhängig von Alter, Geschlecht und Leistung.

- 45 So ist z. B. die Anreicherung von Getränken mit Calciumsalzen ist Gegenstand mehrerer Patente (EP-A 0 244 903, EP-A 0 350 523, EP-A 0 227 174). Sie beinhalten die Zufügung von Calciumverbindungen in verschiedenen Formen in fruchtsaftthaltige Getränke.

- Weiterhin sind z. B. Pflanzenöle oder Fischöle wie z. B. Lebertran ebenfalls wertvolle Substanzen, die sich unter anderem durch einen hohen Gehalt von Vitamin A und D auszeichnen. So ist unter anderem bekannt, daß die Aufnahme von Milcherzeugnissen (Milch enthält 0,12% Calcium), die mit Lebertran versetzt sind, erheblich die Resorption des Calciums aus der Milch steigert. Der intensive, meist unangenehm empfundene Eigengeschmack föhrt allerdings zu weit verbreiteter Ablehnung.

Auch die Zugabe von anderen Pflanzenölen oder Fischölen, die besonders reich an Omega-3-Fettsäuren sind, zu Lebensmitteln in Verbindung mit weiteren natürlichen "Radikalfängern", könnte ein entscheidender Beitrag zur gesunden Ernährung sein.

- 55 Die Erfindung hat deshalb das Ziel, aus ernährungsphysiologischer Sicht wünschenswerte Kombinationen mit Substanzen bereitzustellen, die bisher aus physikalischen und/oder chemischen Wechselwirkungen bzw. mit aktuellen Verkehrsauffassungen nicht zu vereinbarenden oder aus sensorischen Gründen nicht möglich waren, und durch die Defizite in der Ernährung abgebaut bzw. verringert werden können.

- Es lag der Erfindung somit die Aufgabe zugrunde, ernährungsphysiologisch wichtige Substanzen, wie z. B. Mineralstoffe, Spurenelemente, Pflanzen-, Fischöle und/oder andere, deren Eigengeschmack an sich in der Regel als unangenehm empfunden wird, ggf. auch immunologische und pharmakologische Wirkstoffe, so zu formulieren, daß sie für die Verwendung in weiteren Mitteln geeignet sind, ohne das Endprodukt negativ sensorisch zu beeinflussen, im wäßrigen Milieu stabil sind und nach Aufnahme erst im Dünndarm freigesetzt werden.

- 60 Die Aufgabenstellung wird erfindungsgemäß durch geschmacksneutrale Mikrokapseln gelöst, die solche Substanzen einschließen, die in der Regel als mit einem unangenehmen Eigengeschmack behaftet empfunden werden ggf. in Kombination miteinander und/oder mit weiteren Substanzen. Substanzen im Sinne der Erfindung sind auch immunologische oder pharmakologische Wirkstoffe. Es konnten überraschend Mikrokapseln bereitgestellt werden, die aus im Verdauungstrakt an sich unverdaulichen Oligo- und/oder Polysacchariden bestehen in Kombination mit verdaulichen Bestand-

teilen in der Kapselwand, wobei die verdaulichen Bestandteile einen Verhältnisanteil bis zu 80% ausmachen. Es werden als unverdauliche Verbindungen Alginsäure, Polymere der Alginsäure, Alginat, Pectine und/oder Xanthane eingesetzt.

Bevorzugt handelt es sich um Alginsäure oder Alginat, die mit einem physiologisch tolerierbaren Metallsalz, z. B. einem Calciumsalz, kombiniert zum Einsatz kommen. Für die Verkapselfung eignen sich besonders Alginsäure (E 400) und deren Salze (E 401–E 404). Da Alginat nur ungenügend im Verdauungstrakt aufgeschlossen werden, wird durch den erfindungsgemäßen Einbau von verdaulichen Bestandteilen in die Kapselwand die Freisetzung der verkapselften Inhaltsstoffe im Verdauungstrakt erreicht. Dabei war überraschend, daß diese zusätzlichen Bestandteile die Größenverteilung und Stabilität der Mikrokapseln nicht negativ beeinflussen und verändern.

Alginat finden bereits Anwendung in der Lebensmittelherstellung (WO 91/19424). Alginsäure und deren Salze sind in der Lebensmittelindustrie zugelassene Stoffe. Sie können allen Lebensmitteln einschließlich Entwöhnungsnahrung für Säuglinge und Kleinkinder in dem für den technologischen Prozeß notwendigen Maße zugesetzt werden.

Die aus der WO-A-91/19424 bekannten Fettsubstitute unter Verwendung von emulgierten Ölen und Alginaten vermitteln ein Mundgefühl wie es durch Fett hervorgerufen wird und werden für die Herstellung kalorienreduzierter Nahrung eingesetzt. Sie lösen sich nicht auf und werden vollständig wieder ausgeschieden.

Durch die erfindungsgemäße Einfügung von verdaulichen Bestandteilen in die Kapselwand ist es jedoch möglich, daß über die Verdauungsenzyme Löcher in den Kapseln entstehen und die Inhaltsstoffe dadurch freigesetzt werden können.

Es ist somit möglich, auch solche Stoffe zu kombinieren, die herkömmlich wegen negativer sensorischer Beeinflussung bzw. nicht ausreichender Mischbarkeit nicht zur Ernährung eingesetzt werden konnten.

Im Gegensatz zu magensaftresistenten Verkapselfungen, die herkömmlich für die Verabreichung von Arzneimitteln eingesetzt werden, lösen sich die erfindungsgemäßen Mikrokapseln im wäßrigen Milieu mit einem PH-Wert über dem des Magensaftes nicht allein auf. Sie werden erst durch Verdauungsenzyme, wie z. B. pankreatische Amylasen, die im Dünndarm wirksam werden, aufgelöst.

Als verdauliche Bestandteile sind in den Mikrokapseln vorzugsweise Mono-, Oligo- und/oder Polysaccharide, (poly)Hydroxy-carbonsäuren, Fettsäuren sowie deren Salze und Derivate sowie Aminosäuren, deren Salze und deren Derivate, enthalten, wie z. B. Gluconsäure, Gluconat, Milchsäure, Lactat, Stärke oder Stärkederivate, vorzugsweise Stärke, modifizierte Stärke oder Lactat.

Bevorzugte Inhaltsstoffe gemäß der Erfindung sind Pflanzen- und/oder Fischöle, wie z. B. Leinöl, Lebertran, Borretschöl, und/oder Mineralstoffe, Spurenelemente, wie z. B. Verbindungen von Selen, Zink, Kupfer, Mangan, Eisen und proteinreiche Stoffe, wie z. B. Spirulina in Kombination mit Calciumhaltigen Verbindungen. Besonders bevorzugt wird Lebertran, ggf. mit Leinöl, auch in Kombination mit Spurenelementen und/oder weiteren Substanzen, eingeschlossen. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Mikrokapseln für die Verabreichung von Impfstoffen und Arzneimitteln, die erst im Dünndarm beginnend ihre Wirksamkeit entfalten sollen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln sowie ihre Verwendung als Lebensmittel- oder Futtermittelzusätze sowie als Trägersystem für Impfstoffe oder Arzneimittel.

Die Mikrokapseln werden hergestellt, indem man die unverdaulichen Oligo- und/oder Polysaccharide zusammen mit verdaulichen Bestandteilen löst und mittels an sich bekannter Ultraschall-Synthese nacheinander oder gleichzeitig die einzuschließenden Substanzen und gegebenenfalls eine Ca-haltige Lösung zudosiert. Die gebildeten Mikrokapseln werden durch Filtration abgetrennt und anschließend mit Cross-Flow-Filtration weiter gereinigt und resuspendiert. Sie weisen überraschend eine typische Größenverteilung zwischen 0,5 µm und 20 µm auf.

Die so hergestellten Mikrokapseln werden gemäß der Erfindung weiter als Zusatzstoffe in Lebensmitteln oder Futtermitteln bzw. als Trägermittel für Impfstoffe und Arzneimittel eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Mikrokapseln werden in den gewünschten Mengenverhältnissen während oder nach ihrer Herstellung in ein Trägerlebens- oder Futtermittel zugegeben. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung von Lebensmitteln unter Zusatz von Alginat-verkapselften Ölen bzw. wäßrigen Lösungen und/oder Dispersionen. Entsprechend der Thermoempfindlichkeit der Lebensmittelbestandteile kann eine Haltbarmachung durch chemische Konservierungsstoffe, Filtration und aseptische Abfüllung, Pasteurisierung oder Autoklavierung erfolgen. Die Freisetzung der verkapselften Lebensmittel bzw. Zusatzstoffe im Verdauungssystem wird davon nicht beeinflusst. Durch Erhöhung der Viskosität und/oder des spezifischen Gewichtes von Flüssigkeiten wie Obst- und Gemüsesäften oder Limonaden und ähnlichen Getränken kann ein mögliches Flotieren bzw. Sedimentieren verhindert werden. Die Mengenverhältnisse werden üblicherweise so gewählt, daß Aussehen und sensorische Eigenschaften durch die Zugabe verkapselfter Lebensmittel und Zusatzstoffe nicht oder nur unwesentlich verändert werden.

Somit können ernährungsphysiologische Parameter positiv verändert, reguliert und andererseits auch Mangelerscheinungen ausgeglichen werden. Durch Calcium-Zusatz findet zum einen eine antioxydative Streßvorbeugung statt, zum anderen kann insbesondere auch der Osteoporose vorgebeugt werden.

Durch Zugabe von verkapselftem Lebertran zu z. B. Milchprodukten wird die Calcium-Resorption zusätzlich wesentlich gesteigert.

Des weiteren können durch z. B. verkapselfte Spurenelemente auch Mineralstoffwechselstörungen behoben werden. Anschließend wird die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von verkapselften Fetten und Ölen

Beispiel 1.1

Herstellung von Alginat-verkapselften Fetten und Ölen

1 g Natriumalginat wird in 300 ml Wasser gelöst. Dazu wird unter Einwirkung von Ultraschall (Tauchson-

de: 24 kHz/120 W/Pulsbetrieb 7 : 1 pro Sekunde) 30 ml eines Pflanzen- oder Fischöls, z. B. Lebertran dosiert. Nach 10 min wird eine Lösung von 0,4 g Calciumchlorid-Dihydrat in 10 ml Wasser unter den selben Bedingungen tropfenweise hinzugefügt. Die gebildeten Mikroverkapselungen werden durch Filtration abgetrennt, durch Cross-Flow-Filtration weiter gereinigt und nach Resuspension in 100 ml Wasser gelagert. Die gebildeten Mikroverkapselungen weisen typischerweise Größenverteilungen zwischen 0,5 µm und 20 µm auf.

Das Natriumalginat wird anteilig bis zu 80% durch Alginsäure oder andere lösliche Alginat, Gluconsäure oder Gluconate, Fettsäuren, sowie deren Salze und Derivate, Milchsäure oder Lactate, Stärke oder Stärkederivate ersetzt, ohne daß dadurch die Größenverteilung der Mikroverkapselung wesentlich verändert wird. Diese Modifikationen in der Verkapselung erhöhte die Bioverfügbarkeit des verkapselten Öls, da insbesondere pankreatische Enzyme die eingebauten Stoffe effizient lysieren.

Beispiel 1.2

Herstellung von Alginat-verkapseltem Lebertran

0,3 g Natriumalginat und 0,7 g Weizenstärke werden in 300 ml Wasser gelöst. Dazu wird unter Einwirkung von Ultraschall (Tauchsonde: 24 kHz/120 W/Pulsbetrieb 7 : 1 pro Sekunde) 30 ml Lebertran dosiert. Nach 10 min wird eine Lösung von 0,2 g Calciumchlorid-Dihydrat in 10 ml Wasser unter den selben Bedingungen tropfenweise hinzugefügt. Die gebildeten Mikroverkapselungen werden durch Filtration abgetrennt, durch Cross-Flow-Filtration weiter gereinigt und nach Resuspension in 100 ml Wasser gelagert. Die gebildeten Mikroverkapselungen weisen typischerweise Größenverteilungen zwischen 0,5 µm und 20 µm auf.

Beispiel 1.3

4 g Alginat werden in 660 ml Wasser bei 50°C unter Rühren gelöst. 4 g Stärke werden in 660 ml unter Rühren kurz aufgekocht. Beide Lösungen werden unter Rühren zusammengegeben. Mittels Ultra-Turrax (16.000 Umin⁻¹) werden 250 ml Lebertran für 10 min dispergiert. In diese Dispersion werden tropfenweise ca. 50 ml CaCl₂ × 2H₂O (1,4 g/100 ml) zugesetzt, bis die Masse hochviskos wird. Die Reinigung erfolgt durch Cross-Flow-Filtration. Der Kapseldurchmesser beträgt etwa 1 µm.

Beispiel 2

Herstellung eines fruchtsafthaltigen Getränkes unter Zusatz von verkapselten Lebertran, Calcium und Selenhefe

100 g Natriumlactat (E 325), in Form einer 50%igen wäßrigen Lösung, wird zusammen mit 10 g Selenhefe (entspricht 10 mg Selen) in 1 l Lebertran unter kräftigem Rühren dispergiert. Diese Dispersion wird erfindungsgemäß unter Verwendung von 30 g Alginat und der äquivalenten Menge Calciumchlorid-Dihydrat verkapselt. Die wenige µm großen Kapseln werden mittels Cross-Flow-Filtration von anhaftenden Ölresten befreit und in Wasser gelagert.

25 g des verkapselten Lebertran-Calciumlactat-Selenhefegemisches werden jedem Liter nach bekannten Verfahren hergestelltem fruchtsafthaltigen Getränk zugegeben.

Zur Erhöhung der Viskosität kann Fruchtsäften, fruchtsafthaltigen Getränken, Nektar, Limonaden, Brausen und anderen Getränken z. B. 0,5% Pektin oder andere geeignete Stoffe zugesetzt werden. Nach Homogenisierung und Kurzzeiterhitzung können die Getränke in bekannter Weise abgefüllt werden.

Die erfindungsgemäß so hergestellten Getränke zeigen keine sensorische Abweichung im Vergleich zu solchen ohne Zusatz von verkapselten Lebertran-Calciumlactat-Selenhefe-Gemisch.

Die Aufnahme von 0,25 l eines solchen Getränkes decken etwa 100% des Calcium-, Vitamin D- und Selenbedarfes eines Erwachsenen.

Beispiel 3

Herstellung eines Milchproduktes (Joghurt) unter Zusatz von verkapselten Lebertran, Calcium, Spirulina und Selenhefe

80 g Natriumlactat (E 325), in Form einer 50%igen wäßrigen Lösung, wird zusammen mit 200 g Spirulina und 10 g Selenhefe (entspricht 10 mg Selen) in 1 l Lebertran unter kräftigem Rühren dispergiert. Diese Dispersion wird erfindungsgemäß unter Verwendung von 30 g Alginat und der äquivalenten Menge Calciumchlorid-Dihydrat verkapselt. Die wenige µm großen Kapseln werden mittels Cross-Flow-Filtration von anhaftenden Ölresten befreit und in Wasser gelagert.

25 g des verkapselten Lebertran-Calciumlactat-Spirulina-Selenhefegemisches werden jedem Liter Milchlösung zugegeben und nach bekannten Verfahren unter Zusatz von geeigneten Bakterienkulturen zu Joghurt verarbeitet.

Die erfindungsgemäß so hergestellten Milchprodukte zeigen keine sensorische Abweichung im Vergleich zu solchen ohne Zusatz von verkapselten Lebertran-Calciumlactat-Selenhefe-Gemisch.

Die Aufnahme von 0,25 l eines solchen Milchproduktes deckenden Calcium- und Vitamin D-Bedarf eines Erwachsenen.

Beispiel 4

Herstellung einer Brühwurst (Bockwurst) unter Zusatz von verkapselten Lebertran, Leinöl, Calcium und Selenhefe

100 g Natriumlactat (E 325), in Form einer 50%igen wäßrigen Lösung, wird zusammen mit 10 g Selenhefe (entspricht 10 mg Selen) in 0,5 l Lebertran und 0,5 l Leinöl (enthält etwa 30% Omega-3-Fettsäuren) unter kräftigem Rühren dispergiert. Diese Dispersion wird erfindungsgemäß unter Verwendung von 30 g Alginat und der äquivalenten Menge Calciumchlorid-Dihydrat verkapselt. Die wenige µm großen Kapseln werden mittels Cross-Flow-Filtration von anhaftenden Ölresten befreit und in Wasser gelagert. 5

50 g des verkapselten Lebertran-Leinöl-Calciumlactat-Selenhefegemisches werden jedem Kilogramm Fleischbrät mit dem Schüttwasser zugesetzt. Nach dem Feinkuttern wird die Wurstmasse in Kunst- oder Naturdarm abgefüllt und heiß geräuchert. 10

Die erfindungsgemäß so hergestellten Brühwürste zeigen keine sensorische Abweichung im Vergleich zu solchen ohne Zusatz von verkapselten Lebertran-Leinöl-Calciumlactat-Selenhefe-Gemisch.

Der Verzehr einer Bockwurst (100 g) deckt etwa 50% des Calcium-, Selen- und Vitamin D-Bedarfs. Eine erfindungsgemäß so hergestellte Bockwurst enthält etwa 500 mg an Omega-3-Fettsäuren, denen zusammen mit Selen eine wichtige Funktion bei der Inaktivierung freier Radikale zukommt. 15

Beispiel 5

Herstellung eines Feinkosterzeugnisses unter Zusatz von verkapselten Lebertran, Spirulina, Calcium und Selenhefe

80 g Natriumlactat (E 325), in Form einer 50%igen wäßrigen Lösung, wird zusammen mit 10 g Selenhefe (entspricht 10 mg Selen) und 200 g Spirulina in 1 l Lebertran und unter kräftigem Rühren dispergiert. Diese Dispersion wird erfindungsgemäß unter Verwendung von 30 g Alginat und der äquivalenten Menge Calciumchlorid-Dihydrat verkapselt. Die wenige µm großen Kapseln werden mittels Cross-Flow-Filtration von anhaftenden Ölresten befreit und in Wasser gelagert. 25

100 g des verkapselten Lebertran-Spirulina-Calciumlactat-Selenhefegemisches werden mit 900 g Mayonnaise homogenisiert.

Diese Basismayonnaise dient als Grundlage für die Herstellung von Feinkosterzeugnissen unter Zusatz von Fleischbrät, Fleisch, Fisch, Muscheln, Krebse, Gemüse, Obst, gekochten Eiern und anderen Zutaten in unterschiedlichen Gewichtsanteilen. 30

Die erfindungsgemäß so hergestellten Feinkosterzeugnisse zeigen keine sensorische Abweichung im Vergleich zu solchen ohne Zusatz von verkapselten Lebertran-Spirulina-Calciumlactat-Selenhefe-Gemisch. 35

Beispiel 6

Herstellung eines oral applizierbaren Impfstoffes gegen die Transmissible Gastroenteritis (TGE) der Schweine

Der Erreger der TGE ist ein säurelabiles Coronavirus. Die Erkrankung führt beim Ferkel innerhalb der ersten 10 Lebenstage zu 100% Morbidität. Die Mortalität beträgt etwa 90%. Die Ferkel können relativ gut geschützt werden über kolostrale Antikörper aus der Muttermilch. Entscheidend für den Schutz sind sIgA. Deren Synthese wird maßgeblich über das Darm assoziierte Lymphatische System gesteuert. Der Impfstoff muß also oral verabreicht werden. Zur Verhinderung der Virusinaktivierung im Magen wurde erfindungsgemäß verkapselt. 40

Etwa $10^{8,5}$ Kulturinfektiöse Dosen (KID)₅₀ eines apathogenen TGE-Virusstammes werden durch Lyophilisation getrocknet. Das Lyophilisat wird unmittelbar vor der Verkapselung in 250 ml Lebertran dispergiert. 4 g Alginat werden in 660 ml Wasser bei 50°C unter Rühren gelöst, 4 g Stärke werden in 660 ml unter Rühren kurz aufgekocht. Beide Lösungen werden unter Rühren zusammengegeben. Mittels Ultra-Turrax (16.000 Umin^{-1}) wird die 250 ml Lebertran-Virus-suspension für 10 min dispergiert. In diese Dispersion werden tropfenweise ca. 50 ml $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (1,4 g/100 ml) zugesetzt, bis die Masse hochviskos ist. Die Reinigung erfolgt durch Cross-Flow-Filtration. Der Kapseldurchmesser beträgt etwa 1 µm. Nach Auflösung der Kapseln kann der Virusgehalt in der Kapsel titriert werden. 45

8 tragenden Sauen wurden an 7 aufeinanderfolgenden Tagen 4–5 Wochen ante partum (a.p.) täglich $10^{6,5}$ KID₅₀ in der erfindungsgemäß verkapselten Form zusammen mit flüssigem Futter oral verabreicht (etwa 5 g Mikrokapseln). Eine 2. Immunisierungsphase wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 14 Tage a.p. wie oben beschrieben durchgeführt. Alle Tiere vertrugen die Immunisierung reaktionslos. 50

Die 54 Ferkel aus den 8 Würfen wurden innerhalb der ersten 12 Lebensstunden mit 10^5 KID₅₀ eines virulenten TGE-Virus-Feldstammes oral infiziert. Als Kontrolle dienten gleichermaßen infizierte 40 Ferkel aus 5 Würfen nichtimmunisierter Muttersauen. 55

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

60

65

Morbidity (%) Mortality (%)

5	Ferkel vakzinierter Muttertiere	95	34
	Ferkel nichtvakzinierter Muttertiere	100	95

10

Im Ergebnis der Immunisierung übertragen die Sauen einen spezifischen passiven Schutz mit dem Kolostrum auf ihre Nachkommen.

15

Beispiel 7

Freisetzung von Barbitol nach Kapselverdauung mit Amylase

20 In 250 ml Lebertran werden mittels Ultra-Turrax 8 g Barbitol dispergiert. 4 g Alginat werden in 660 ml Wasser bei 50°C unter Rühren gelöst. 4 g Stärke werden in 660 ml unter Rühren kurz aufgekocht. Beide Lösungen werden unter Rühren zusammengegeben. Mittels Ultra-Turrax (16.000 Umin⁻¹) wird die 250 ml Lebertran-Barbitol-Suspension für 10 min dispergiert. In diese Dispersion werden tropfenweise ca. 50 ml CaCl₂ × 2H₂O (1,4 g/100 ml) zugesetzt, bis die Masse hochviskös ist. Die Reinigung erfolgt durch Cross-Flow-Filtration. Der Kapseldurchmesser beträgt etwa 1 µm. Es wird eine 10% Suspension in isotonischen Puffer hergestellt. Als Kontrolle für den Freisetzungsversuch dienten Mikro-

25 kapseln mit gleichem Inhalt, die aber ohne Zusatz von Stärke, sondern nur mit Alginat hergestellt wurden. Je 1 ml der Suspension wurde mit 500 Einheiten Amylase bei 37°C für 4 h inkubiert. Parallel erfolgte mit je 1 ml die Inkubation ohne Amylase. Der Nachweis freigesetzten Barbitols erfolgte gemäß DAB mittels Dünnschichtchromatographie. Da sich die Kapseln im Fließmittel nicht auflösen, kann für den Nachweis des freigesetzten Barbitols die Suspension ohne vorherige Abtrennung der Kapseln verwendet werden.

30 Aus den verdauten erfindungsgemäßen Alginat-Stärkekapseln wurde etwa 1 mg Barbitol pro ml Mikrokapsel freigesetzt. Das entspricht etwa 30–50% der verkapselten Barbitolmenge. Aus den herkömmlichen Alginatkapseln wurden keine Barbitolmengen freigesetzt, die mit dieser Nachweismethode feststellbar sind.

Patentansprüche

35

1. Geschmacksneutrale Mikrokapseln aus im Verdauungstrakt an sich unverdaulichen Oligo- und/oder Polysacchariden, in denen eine oder mehrere Substanzen, eingeschlossen sind und die zusätzlich verdauliche Bestandteile in der Kapselwand enthalten.
2. Mikrokapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die unverdaulichen Oligo- und/oder Polysaccharide Alginsäure, Polymere der Alginsäure, Alginate, Pectine und/oder Xanthane sind zusammen mit einem physiologisch tolerierbaren Metallsalz, wie z. B. einem Calciumsalz.
3. Mikrokapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als verdauliche Bestandteile mit einem Verhältnisanteil bis zu 80% Mono-, Oligo- und/oder Polysaccharide, (poly)Hydroxycarbonsäuren, Fettsäuren sowie deren Salze und Derivate sowie Aminosäuren, deren Salze und deren Derivate, enthalten sind.
4. Mikrokapseln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die verdaulichen Bestandteile Gluconsäure, Gluconate, Milchsäure, Lactate, Stärke und/oder Stärkederivate sind.
5. Mikrokapseln nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die verdaulichen Bestandteile Stärke, modifizierte Stärke oder Lactat sind.
6. Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Lebensmittel oder Lebensmittelerersatzstoffe eingeschlossen sind, die üblicherweise wegen negativer sensorischer Beeinflussung des Endproduktes oder mit den aktuellen Verkehrsauffassungen nicht zu vereinbaren sind oder wegen physikalischer und/oder chemischer Wechselwirkungen nicht eingesetzt werden.
7. Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Substanzen Pflanzen-, Fischöle und/oder Spurenelemente eingeschlossen sind.
8. Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl apolare wie polare Flüssigkeiten allein oder als Lösungs- oder Dispersionsvermittler enthalten sind.
9. Mikrokapseln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als apolare Lösungs- oder Dispersionsvermittler Lebertran oder Öle mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren eingesetzt werden.
10. Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das unverdauliche Polysaccharid Alginsäure oder ein Alginat ist, das eine oder mehrere Substanzen einschließt, die einen als unangenehm empfundenen Eigengeschmack aufweisen, in Kombination mit einer Calcium-haltigen Verbindung und daß in der Kapselwand als verdaulicher Bestandteil, Stärke, modifizierte Stärke oder Lactat enthalten ist.
11. Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Substanzen mit immunologischer oder pharmakologischer Wirkung eingeschlossen sind.
12. Verfahren zur Herstellung von geschmacksneutralen Mikrokapseln der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Ultraschall-Synthese hergestellt, durch Cross-Flow-Filtration gereinigt und anschließend resuspendiert werden, wodurch eine enge Größenverteilung der Mikroverkapselung erzielt wird.
13. Verwendung von Mikrokapseln der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Veränderung er-

65

nährungs-physiologischer Parameter zu jeder Substanz, vorzugsweise zu einem Lebensmittel während oder nach Herstellung zugesetzt werden, ohne die sensorischen Eigenschaften des Endproduktes nachhaltig zu beeinflussen.

14. Verwendung der Mikrokapseln nach Anspruch 13 zur Vorbeugung von Mineralstoffwechselstörungen oder gegen oxidativen Streß.

15. Verwendung von Mikrokapseln nach den Ansprüchen 1 bis 11 als Impfstoffe oder Arzneimittel zur Freisetzung im Darm unter Umgehung des Aufschlusses im Magen. 5

16. Verwendung von Mikrokapseln der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Veränderung ernährungsphysiologischer Parameter zu Futtermitteln während oder nach Herstellung zugesetzt werden, ohne die sensorischen Eigenschaften des Endproduktes nachhaltig zu beeinflussen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -